



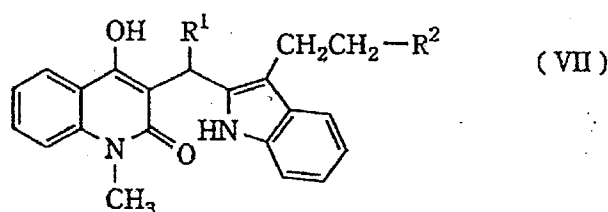
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 27/14, 29/00, 43/00, C12N 9/99</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/32587</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月8日 (08.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06738</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月1日 (01.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/341523 1998年12月1日 (01.12.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP] 〒104-8002 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) 帝人株式会社 (TEIJIN LTD.) [JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 谷 匡人 (TANI, Masato) [JP/JP] 刑部泰宏 (GYOBU, Yasuhiro) [JP/JP] 守山千恵子 (MORIYAMA, Chieko) [JP/JP] 佐々木徹 (SASAKI, Toru) [JP/JP] 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p>	<p>竹之内修美 (TAKENOUCHI, Osami) [JP/JP] 河村 隆 (KAWAMURA, Takashi) [JP/JP] 上村 孝 (KAMIMURA, Takashi) [JP/JP] 原田俊明 (HARADA, Toshiaki) [JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外 (YAGITA, Shigeru et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: SF2809-I, II, III, IV, V AND VI SUBSTANCES EXHIBITING CHYMASE-INHIBITING ACTIVITIES</p> <p>(54) 発明の名称 キマーゼ阻害作用を有するSF2809-I、II、III、IV、VおよびVI物質</p> <div style="text-align: center;"> <p>(VII)</p> </div> <p>(57) Abstract Novel compounds exhibiting chymase-inhibiting activities and being useful as various drugs, i.e., SF2809-I, SF2809-II, SF2809-III, SF2809-IV, SF2809-V and SF2809-VI substances represented by general formula (VII), and pharmaceutically acceptable salts thereof: [wherein R¹ is hydrogen, phenyl or p-hydroxyphenyl; and R² is acetylamino(-NHCOCH₃) or hydroxyl]; a process for the preparation of SF2809 substances; and drug compositions containing the same.</p>		

(57)要約

キマーゼ阻害活性を有し、各種の用途の医薬として有用な新規化合物として、キマーゼ阻害活性を有し且つ次の一般式(VII)



[式中、 R^1 は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシフェニル基であり、 R^2 はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基である]で表されるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質、あるいはそれらの製薬学的に許容される塩が得られた。また、SF2809物質の製造方法およびそれらを含む医薬組成物が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴイエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

キマーゼ阻害作用を有するSF2809-I、II、III、IV、V
およびVI物質

技術分野

- 5 本発明は、キマーゼ阻害活性を有する新規化合物であるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質またはその塩に関する。また、本発明はそれらのSF2809-I物質～SF2809-VI物質の製造法に関する。さらに、本発明は
- 10 SF2809-I、-II、-III、-IV、-Vまたは-VI物質あるいはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物、ならびにキマーゼ阻害剤に関する。さらにまた、本発明は、前記のSF2809-I物質～SF2809-VI物質を生産する特性を有する新規な微生物、SF2809株を包含する。

15 背景技術

- 酵素キマーゼ(Chymase)は、主として肥満細胞顆粒中に蓄えられ、心臓、血管、皮膚等の組織に分泌されるキモトリプシン様セリンプロテアーゼである。キマーゼの主な作用の一つに、アンジオテンシンIを基質としてアン
- 20 ジオテンシンIIを産生する作用が挙げられる。

従来、アンジオテンシンIIの産生はアンジオテンシン変換酵素(ACE)が主体として作用して行われると考えられてきた。ところが近年、局所組織におけるアンジオテンシンIIの産生系が解明される研究の過程で、アンジオ

テンシン変換酵素とは異なるセリンプロテアーゼによる
アンジオテンシンIIの産生系が示唆された。特に、ヒト
心臓の左心室では、アンジオテンシンIIの産生の80%以
上がセリンプロテアーゼによることが明らかとなった(U
5 rataら、Circ. Res.、66巻、883-890頁、1990年)。この
ヒト心臓左心室におけるセリンプロテアーゼはその塩基
配列の決定がなされ、分子量約3万のキマーゼと同定さ
れた(Urataら、J. Biol. Chem.、266巻、17173-17179
頁、1991年)。

10 血管障害後の再狭窄進行時や心筋症では心臓でキマー
ゼ活性が上昇することが知られている。そのため、キマ
ーゼ阻害剤は心肥大、心不全あるいは動脈硬化の治療薬
もしくは予防薬として期待される。またキマーゼは肥満
細胞の脱顆粒を促すことが知られており、キマーゼ阻害
15 剤は抗炎症剤や抗アレルギー剤としても有用であると期
待される。

キマーゼは、上記の他にも、エンドセリンやコラゲナ
ーゼの産生、ブラジキニン、サブスタンスP、ニューロ
テンシン、ソマトスタチン、VIP、LH-RH、 α -MSH等の各
20 種の生理活性ペプチドの代謝、コラーゲン、フィブロネ
クチン、ビトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定
分解、トロンビン等の血液凝固因子の分解、気道粘膜分
泌腺の分泌反応の抗進およびマクロファージの泡沫細胞
化の促進等の作用を有することが知られる。キマーゼ阻
25 害剤は喘息、リウマチ、血栓症または気管支炎等の治療

にも有用性が期待される。

キマーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際特許出願公開W093/25574号、W095/27053号、W095/27055号にペプチド型のキマーゼ阻害剤が開示されている。一方、
5 非ペプチド型のキマーゼ阻害剤が国際特許出願公開W096/04248号およびヨーロッパ特許公開第713876号に開示され、また微生物産物の型のキマーゼ阻害剤は特開平10-101666号公報が開示されている。

これまでに、いくつかのキマーゼ阻害活性を有する化合物が見い出されているが、上述したような疾患の治療薬として臨床で実用されているキマーゼ阻害活性物質はない。従って臨床的に有用である新しいキマーゼ阻害活性物質の発見が求められていた。
10

本発明の一つの目的は、キマーゼに対してすぐれた酵素阻害活性を有する新しい化合物を提供するにある。
15

本発明の別の目的は、新しいキマーゼ阻害活性化合物の製造法を提供するにある。本発明のさらに別の目的は、医薬として有用であるキマーゼ阻害活性を有する新しい医薬組成物、ならびにキマーゼ阻害剤を提供するにある。

20 発明の開示

前記の本発明の目的を達成するために、本発明者らは種々研究を行った。その研究の一環として、本発明者らはキマーゼ阻害活性を有する新規な化合物を発見および開発するため、微生物産物をソースに新規化合物の探索

を行った。そして本発明者らは、本発明者らが東京都、八丈島から採取した土壌試料より分離された新規な微生物であって、SF2809株と命名したミクロモノスポラ科の一菌株を培養した。その結果、このSF2809株の培養物に

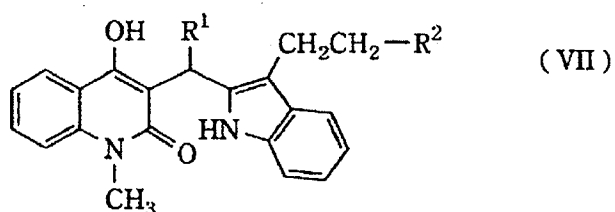
5 ヒト型キマーゼ阻害活性が発現したことを見出した。さらに研究の結果、SF2809株の培養物から、ヒト型キマーゼ阻害活性を有する6種の活性物質を単離して精製することに成功した。さらに、これら6種の活性物質がそれぞれに後記の式(I)～(IV)で表される化学構造を有す

10 ることを見出し、またこれら6種の活性化合物のそれぞれが新規な化合物であると確認した。そして、これら物質をSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質とそれぞれ命名した。さらに、後記の式(I)で表わされるSF2

15 809-I物質、式(II)で表わされるSF2809-II物質、式(III)で表わされるSF2809-III物質、式(IV)で表わされるSF2809-IV物質、式(V)で表わされるSF2809-V物質および式(VI)で表わされるSF2809-VI物質は、それぞれヒト型キマーゼ阻害活性を有することを確認した。そして、これらSF

20 2809-I物質～-VI物質は後記の一般式(VII)により総括的に表し得ると認められた。これらの知見に基づいて本発明を完成した。

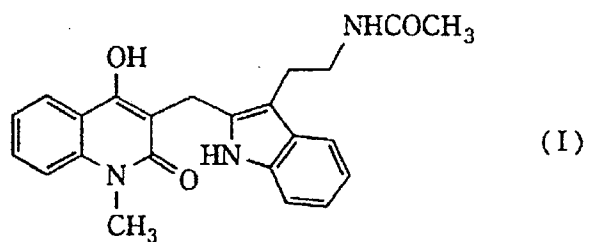
従って、第1の本発明においては、次の一般式(VII)



〔式中、 R^1 は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシフェニル基であり、 R^2 はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基であり、そしてSF2809-I物質では R^1 は水素原子で且つ R^2 はアセチルアミノ基であり、SF2809-II物質では R^1 はp-ヒドロキシフェニル基で且つ R^2 はアセチルアミノ基であり、SF2809-III物質では R^1 は水素原子で且つ R^2 はヒドロキシル基であり、SF2809-IV物質では R^1 はp-ヒドロキシフェニル基で且つ R^2 はヒドロキシル基であり、SF2809-V物質では R^1 はフェニル基で且つ R^2 はアセチルアミノ基であり、またSF2809-VI物質では R^1 はフェニル基で且つ R^2 はヒドロキシル基である〕で表されるSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質である化合物、あるいはその製薬学的に許容される塩が提供される。

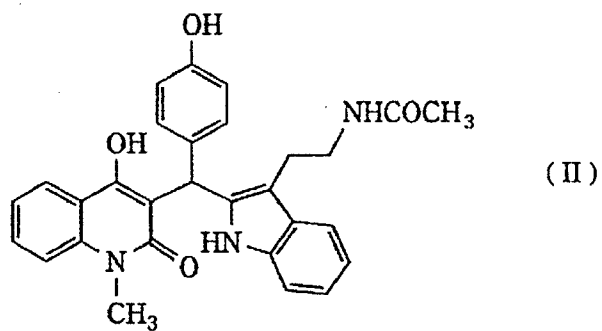
第1の本発明の化合物の第1の例として、次式(I)

6



で表わされる SF2809-I 物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

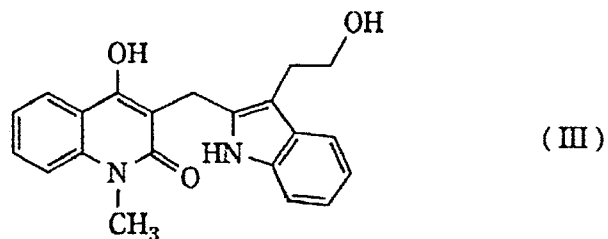
第 1 の本発明の化合物の第 2 の例としては、次式 (II)



5

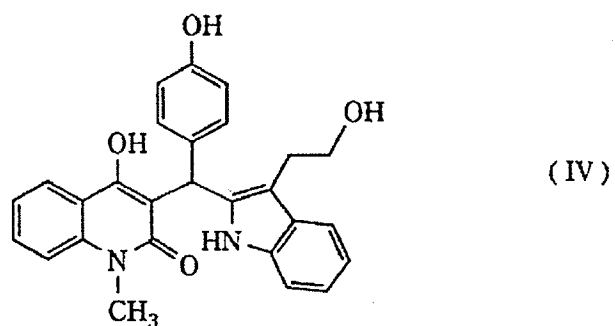
で表わされる SF2809-II 物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第 1 の本発明の化合物の第 3 の例としては、次式 (III)



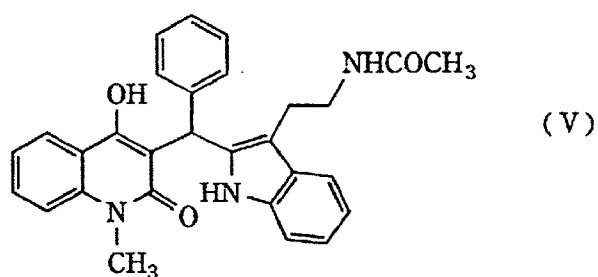
で表わされるSF2809-III物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

第 1 の本発明の化合物の第 4 の例としては、次式 (IV)



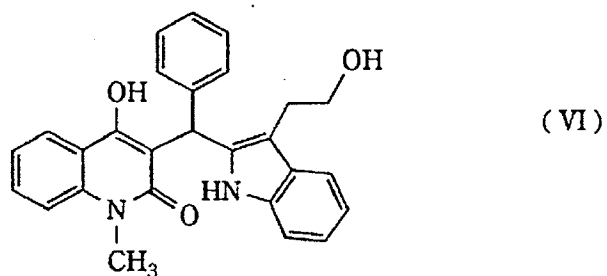
5 で表わされるSF2809-IV物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

また第 1 の本発明の化合物の第 5 の例としては、次式
(V)



10 で表わされるSF2809-V物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

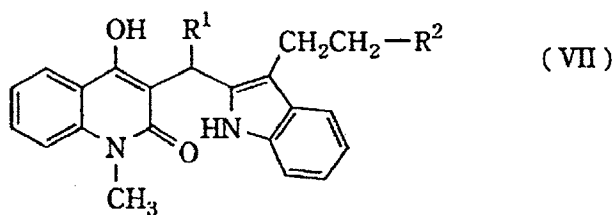
第 1 の本発明の化合物の第 6 の例としては、次式 (VI)



で表わされる SF2809-VI 物質またはその製薬学的に許容される塩が提供される。

上記の式 (I) ~ (VI) でそれぞれ表される SF2809-I、SF2809-II、SF2809-III、SF2809-IV、SF2809-V および SF2809-VI の各物質の製薬学的に許容される塩は、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩あるいはカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属塩、さらに製薬学的に許容される無機酸、有機酸等との酸付加塩も包含する。

第 1 の本発明による SF2809-I、-II、-III、-IV、-V および -VI 物質は、要約すると、これらを総括的に示す次の一般式 (VII)：



〔式中、 R^1 は水素原子、フェニル基または *p*-ヒドロキ

シフェニル基であり、 R^2 はアセチルアミノ基-NHCOCH₃またはヒドロキシル基である]で表される化合物である。

次に、第1の本発明によるSF2809-I、-II、-III、-IV、-Vおよび-VIの各物質の物理化学的性状を記載する。

5 第1の本発明によるSF2809-I物質は前述の式(I)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡黄色の粉末

(2) 分子式：C₂₃H₂₃O₃N₃

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 390 (M+H)⁺

10 (4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\max}, \text{nm}(\epsilon)$: 227(45900), 277(10900), 284(10900),
319(6420), 332(5250)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

15 $\lambda_{\max}, \text{nm}(\epsilon)$: 206(54900), 222(54500), 257s(14000),
292(12100), 310(11700)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\max}, \text{KBr cm}^{-1}$: 1630, 1610, 1589, 1572, 1460, 1338,
1238, 1217, 1156, 1093, 1045, 748

20 (6) ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz)

δ (ppm): 1.89(3H, s), 3.09(2H, t, J=7.1Hz), 3.48(2H, t, J=7.1Hz), 3.73(3H, s), 4.17(2H, s), 6.92(1H, ddd, J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 6.96(1H, ddd, J=7.8, 7.1, 1.2Hz), 7.20(1H, dd, J=7.8,

1.2Hz), 7.30(1H, ddd, J=8.1, 7.1, 1.0Hz),
 7.44(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.54(1H, dd,
 J=8.5, 1.0Hz), 7.62(1H, ddd, J=8.5, 7.1,
 1.4Hz), 8.12(1H, dd, J=8.1, 1.4 Hz)

5 (7) ^{13}C -NMR スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm): 22.1(t), 22.6(q), 24.8(t), 30.2(q),
 41.5(t), 108.6(s), 110.1(s), 111.6(d),
 115.7(d), 118.5(d), 118.5(s), 119.4(d),
 121.5(d), 122.9(d), 124.7(d), 129.7(s),
 10 131.8(d), 136.5(s), 137.1(s), 140.2(s),
 158.8(s), 166.2(s), 173.6(s)

(8) 溶解性: メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

15 第1の本発明によるSF2809-II物質は前述の式(II)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状: 淡赤色の粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 (4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}}(\epsilon)$: 227(68600), 278(15500), 286(15500),
 322(10600), 335 (7730)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

$\lambda_{\max, \text{nm}}(\epsilon): 207(93200), 223(81600), 260s(29000),$
 $283(23200), 292(22700), 310s(18800)$

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\max, \text{KBr cm}^{-1}}: 1632, 1610, 1572, 1510, 1460, 1388,$
5 $1336, 1240, 1172, 1089, 754$

(6) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400MHz)

$\delta(\text{ppm}): 1.72(3\text{H}, s), 3.00(1\text{H}, m), 3.14(1\text{H}, m), 3.33$
 $(1\text{H}, m), 3.50(1\text{H}, m), 3.70(3\text{H}, s), 6.31(1\text{H},$
 $s), 6.63(2\text{H}, d, J=8.8\text{Hz}), 6.87(2\text{H}, d,$
10 $J=8.8\text{Hz}), 6.97(1\text{H}, dd, J=7.8, 7.1\text{Hz}), 7.03$
 $(1\text{H}, dd, J=8.0, 7.1\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, d, J=8.0\text{Hz}),$
 $7.32(1\text{H}, ddd, J=8.1, 7.1, 1.0\text{Hz}), 7.52(1\text{H}, d,$
 $J=7.8\text{Hz}), 7.55(1\text{H}, dd, J=8.8, 1.0\text{Hz}), 7.63$
 $(1\text{H}, ddd, J=8.8, 7.1, 1.4\text{Hz}), 8.07(1\text{H}, dd, J=$
15 $8.1, 1.4\text{Hz})$

(7) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

$\delta(\text{ppm}): 22.5(q), 25.0(t), 30.2(q), 37.7(d),$
 $41.7(t), 110.6(s), 111.9(d), 114.9(s),$
 $115.8(d), 115.9(d), 115.9(d), 118.9(s),$
20 $118.9(d), 119.5(d), 122.0(d), 123.1(d),$
 $124.5(d), 129.2(d), 129.2(d), 129.3(s),$
 $132.1(d), 134.6(s), 136.9(s), 137.9(s),$
 $140.2(s), 156.4(s), 161.0(s), 165.7(s),$
 $173.4(s)$

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

第1の本発明によるSF2809-III物質は前述の式(III)
5 で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：淡黄色の粉末

(2) 分子式： $C_{21}H_{20}O_3N_2$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 349 (M+H)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

10 MeOH+1N HCl溶液で測定時に

$\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 227(47000), 276(10800), 284(11000),
319(6450), 332(5050)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

$\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 205(44300), 223(46300), 257s(12200),
15 292(10500), 310(10100)

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{max, KBr cm^{-1}}$: 1628, 1608, 1576, 1460, 1336, 1236,
1155, 1093, 1055, 1045, 758, 748

(6) 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz)

20 δ (ppm) : 3.09 (2H, t, J=6.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.82
(2H, t, J=6.6Hz), 4.21 (2H, s), 6.92 (1H, ddd,
J=7.1, 7.1, 1.2Hz), 6.96 (1H, ddd, J=7.1, 7.1,
1.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.1, 1.2Hz), 7.28 (1H,
ddd, J=8.1, 7.1, 1.2Hz), 7.41 (1H, dd, J=7.1,

1.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.5, 7.1, 1.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.1, 1.2Hz)

(7) ^{13}C -NMR スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

5 δ (ppm): 22.2 (t), 28.3 (t), 30.3 (q), 63.8 (t),
108.8 (s), 110.0 (s), 111.5 (d), 115.6 (d),
118.2 (s), 118.4 (d), 119.4 (d), 121.5 (d),
123.1 (d), 124.4 (d), 129.6 (s), 132.0 (d),
135.6 (s), 137.1 (s), 140.0 (s), 159.7 (s),
10 166.2 (s)

(8) 溶解性: メタノール、酢酸エチルおよびジメチルスルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキサン及び水に不溶である。

第1の本発明によるSF2809-IV物質は前述の式(IV)で
15 表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状: 淡赤色の粉末

(2) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

20 MeOH+1N HCl溶液で測定時に

λ_{max} , nm (ϵ) : 228 (57400), 280 (14500), 323 (8020),
334 (6170)

MeOH+1N NaOH 溶液で測定時に

λ_{max} , nm (ϵ) : 205 (75700), 223 (58000), 260s (16700),

286(16000), 293(16000), 310(13600)

(5) 赤外線吸収スペクトル

ν_{\max} , KBr cm^{-1} : 1630, 1610, 1574, 1510, 1460, 1388,
1338, 1240, 1091, 1045, 756

5 (6) ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz)

δ (ppm): 3.05(1H, m), 3.13(1H, m), 3.71(3H, s),
3.73(2H, m), 6.27(1H, s), 6.63(2H, d,
J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 6.98
(1H, dd, J=7.8, 7.1Hz), 7.04(1H, dd,
10 J=7.8, 7.1Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz),
7.33(1H, ddd, J=8.1, 7.1, 1.0Hz), 7.52
(1H, d, J=7.8Hz), 7.57(1H, dd, J=8.5,
1.0Hz), 7.65(1H, ddd, J=8.5, 7.1,
1.4Hz), 8.08(1H, dd, J=8.1, 1.4Hz)

15 (7) ^{13}C -NMRスペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm): 28.7(t), 30.3(q), 38.1(d), 63.8(t),
110.2(s), 111.9(d), 115.1(s), 115.8(d),
115.9(d), 115.9(d), 118.1(s), 118.9(d),
119.6(d), 122.1(d), 123.3(d), 124.5(d),
20 129.1(d), 129.1(d), 129.4(s), 132.2(d),
134.3(s), 136.9(s), 137.7(s), 140.2(s),
156.5(s), 159.9(s), 165.6(s)

(8) 溶解性: メタノール、酢酸エチルおよびジメチルス
ルフォキシドに可溶で、クロロホルムに難溶、またヘキ

サン及び水に不溶である。

第1の本発明によるSF2809-V物質は前述の式(V)で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状：無色の粉末

5 (2) 分子式： $C_{29}H_{27}O_3N_3$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 466 ($M+H$)⁺

(4) 紫外線吸収スペクトル

MeOH+1N HCl溶液で測定時に

10 $\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 227(62800), 278(14400), 284(14000),
323(9120), 335(6980)

MeOH+1N NaOH溶液で測定時に

$\lambda_{max, nm}(\epsilon)$: 207(83700), 222(75300), 257s(23700),
284(17700), 292(18100), 310(15800)

(5) 赤外線吸収スペクトル

15 $\nu_{max, KBr cm^{-1}}$: 1632, 1611, 1589, 1572, 1460, 1387,
1338, 1244, 1213, 1157, 1089, 754

(6) 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz)

20 δ (ppm) : 1.68(3H, s), 3.04(1H, m), 3.18(1H, m),
3.33(1H, m), 3.55(1H, m), 3.67(3H, s),
6.42(1H, s), 6.95(1H, dd, $J=7.6, 7.1Hz$),
7.01(1H, dd, $J=8.1, 7.1Hz$), 7.02(2H, m),
7.06(1H, m), 7.14(2H, m), 7.23(1H, ddd,
 $J=8.1, 7.1, 1.0$), 7.27(1H, d, $J=8.1Hz$),
7.47(1H, dd, $J=8.5, 1.0Hz$), 7.52(1H, d,

$J=7.6\text{Hz}$), $7.56(1\text{H}, \text{ddd}, J=8.5, 7.1,$

$1.2\text{Hz})$, $8.11(1\text{H}, \text{dd}, J=8.1, 1.2\text{Hz})$

(7) ^{13}C -NMR スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm) : $22.4(\text{q})$, $24.9(\text{t})$, $30.1(\text{q})$, $38.2(\text{d})$,

5 $41.7(\text{t})$, $110.2(\text{s})$, $111.8(\text{d})$, $113.5(\text{s})$,
 $115.5(\text{d})$, $118.9(\text{d})$, $119.4(\text{d})$, $120.8(\text{s})$,
 $121.9(\text{d})$, $122.6(\text{d})$, $125.1(\text{d})$, $126.3(\text{d})$,
 $128.0(\text{d})$, $128.0(\text{d})$, $128.9(\text{d})$, $128.9(\text{d})$,
 $129.2(\text{s})$, $131.6(\text{d})$, $136.9(\text{s})$, $138.7(\text{s})$,
 10 $140.5(\text{s})$, $144.9(\text{s})$, $165.3(\text{s})$, $166.1(\text{s})$,
 $173.4(\text{s})$

(8) 溶解性 : メタノール、酢酸エチル、ジメチルスルフォキシドおよびクロロホルムに可溶、またヘキサン及び水に不溶である。

15 第 1 の本発明による SF2809-VI 物質は前述の式 (VI) で表わされ、下記の物理化学的性状を有する。

(1) 色および性状 : 無色の粉末

(2) 分子式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$

(3) マススペクトル (FAB-MS) : m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 (4) 紫外線吸収スペクトル

$\text{MeOH}+1\text{N HCl}$ 溶液で測定時に

$\lambda_{\text{max, nm}} (\epsilon)$: $227(50200)$, $278(11900)$, $322(7490)$,
 $334(5960)$

$\text{MeOH}+1\text{N NaOH}$ 溶液で測定時に

$\lambda_{\max}, \text{nm}(\epsilon) : 205(51700), 223(51100), 258s(13200),$
 $293(10500), 310(9790)$

(5) 赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\max}, \text{KBr cm}^{-1} : 1624, 1610, 1589, 1574, 1460, 1395,$
5 $1386, 1338, 1214, 1157, 1091, 1043,$
756

(6) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400MHz)

δ (ppm) : 3.08(1H, m), 3.18(1H, m), 3.68(3H, s),
3.73(2H, m), 6.41(1H, s), 6.96(1H, ddd,
10 $J=7.8, 7.1, 1.2\text{Hz}$), 7.00(2H, m), 7.01
(1H, ddd, $J=7.8, 7.1, 1.2\text{Hz}$), 7.06(1H,
m), 7.14(2H, m), 7.25(1H, ddd, $J=8.1,$
 $7.1, 1.0\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$),
7.49(1H, dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 7.51(1H, dd,
15 $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.57(1H, ddd, $J=8.5, 7.1,$
 1.4Hz), 8.12(1H, dd, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$)

(7) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 100MHz)

δ (ppm) : 28.8(t), 30.1(q), 38.4(d), 63.9(t),
109.6(s), 111.7(d), 113.4(s), 115.4(d),
20 118.8(d), 119.3(d), 120.9(s), 121.7(d),
122.6(d), 125.3(d), 126.3(d), 128.0(d),
128.0(d), 128.8(d), 128.8(d), 129.4(s),
131.6(d), 136.8(s), 138.8(s), 140.5(s),
144.9(s), 165.4(s), 166.2(s)

(8) 溶解性：メタノール、酢酸エチル、ジメチルスルフォキシドおよびクロロホルムに可溶、またヘキサン及び水に不溶である。

さらに、第2の本発明においては、ダクチロスポラン
5 ギウム属に属して且つ前記の式(I)のSF2809-I物質、前記
の式(II)のSF2809-II物質、前記の式(III)のSF2809-III
物質、前記の式(IV)のSF2809-IV物質、前記の式(V)のSF
2809-V物質および前記の式(VI)のSF2809-VI物質のうち
の少なくとも一つを生産する菌を培養し、その培養物か
10 らSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2
809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質のうちの
少なくとも一つを採取することを特徴とする、SF2809-I
物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、
SF2809-V物質および(または)SF2809-VI物質の製造法が
15 提供される。

第2の本発明方法に使用されるSF2809-I、-II、-III、
-IV、-Vおよび-VI物質の少なくとも一つを生産する菌は、
以下の記載で単に「SF2809物質生産菌」と略記すること
がある。

20 上記のSF2809物質生産菌として、例えば本発明者らが
東京都八丈島で採取した土壌試料から新たに分離されて
且つミクロモノスポラ科に所属すると認められる一菌株
であるSF2809株が挙げられる。本SF2809株の菌学的性状
は以下のとおりである。

なお、本発明方法で用いられるSF2809物質生産菌は、本明細書に記載の特定の微生物に限定されるものではない。SF2809-I物質～-VI物質の少なくとも一つを生産する能力を有している菌であればSF2809物質生産菌として
5 いずれを用いてもよい。使用できる微生物の好適な例としては、SF2809株、あるいはこれらの菌株の継代培養物、人工変異株並びに自然変異株等が挙げられる。

次に、上記のSF2809株の諸性質を記載する。

1. SF2809株の菌学的性状

- 10 SF2809株の形態観察、培養性状、生理学的性質を調べるために用いた培地、方法は主にシャーリングとゴットリーブ (Shirling, E. B. and Gottlieb, D., Int. J. Syst. Bacteriol., 16巻、313-340頁、1966年) と、ワックスマン (Waksman, S. A., The actinomycetes Vol. 15 2: Classification, identification and description of genera and species. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961年) の方法に従った。また形態観察のため本菌株をISP培地、酵母エキス・でんぷん寒天培地 (酵母エキス0.2%、でんぷん1.0%、寒天18g、精製水
20 1L、pH 7.0)、リンゴ酸カルシウム寒天培地、リンゴ酸ナトリウム寒天培地あるいはコハク酸ナトリウム寒天培地 (Shomura, T., Actinomycetol, 7巻、88-98頁、1993年) で培養し、光学顕微鏡並びに走査型電子顕微鏡で観察した。なおSF2809株は主に28℃で14日間培養した。

色の表示はColor Harmony Manual (Container Corporation of America, 1958.) に従った。その他、細胞壁アミノ酸分析はベッカー等の方法 (Becker, B.ら、Appl. Microbiol.、12巻、421-423頁、1964年)、全菌体糖組成はルシェバリエ等の方法 (Lechevalier, M. P.ら、Int. J. Syst. Bacteriol.、20巻、435-443頁、1970年)、細胞壁ペプチドグリカンのアシル型は内田らの方法 (Uchida, Kら、J. Gen. Appl. Microbiol.、23巻、249-260頁、1977年) に従って分析した。また遺伝学的な系統を調べるために16S rRNA遺伝子の塩基配列を解析した。

(1) 形態的特徴

SF2809株の栄養菌糸(直径0.4-0.5 μm)はよく発達し、不規則に分岐するが、断裂はしない。また気菌糸の形成は見られない。栄養菌糸には単独で球状の孢子様構造体が多数形成される。これらは直径1.0-1.6 μm で、表面は平滑ないしわずかに粗面である。また、栄養菌糸から気中へ伸びる指状又は棒状の孢子嚢はみられない。

(2) 培養性状及び生理的性質

SF2809株の培養性状及び生理的性質を下記の表1と表2に、また炭素源利用性を表3に示した。生育は多くの培地で普通から貧弱であり、全ての培地で球状の孢子様構造体が観察された。栄養菌糸の色調は、橙-橙褐色である。なお典型的なミクロモノスポラ属で観察される熟成に伴うコロニーの黒変や、湿潤化はSF2809株には認め

られない。

表 1

SF2809株の培養性状

培 地	生育	栄養菌糸の色	可溶性色素	気菌糸
酵母エキス・麦芽エキス寒天 (ISP medium No.2)	普通	アブリコット(4ga)	なし	なし
オートミール寒天 (ISP medium No.3)	豊富	ラセットオレンジ(4nc)	なし	なし
無機塩・でんぶん寒天 (ISP medium No.4)	豊富	ダークラゲッジタン(4pg)	なし	なし
グリセロール・アスパラギン寒天 (ISP medium No.5)	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
ペプトン・酵母エキス・鉄寒天 (ISP medium No.6)	貧弱	ブライトメロンイエロー(3ia)	なし	なし
チロシン寒天 (ISP medium No.7)	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
酵母エキス・でんぶん寒天	豊富	オレンジラスト(4pe)	なし	なし
ベンネット寒天	豊富	シナモンイエローマーブル(3Lc)	なし	なし
リンゴ酸カルシウム寒天	貧弱	メロンイエロー(3ga)	なし	なし
リンゴ酸ナトリウム寒天	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし
コハク酸ナトリウム寒天	貧弱	ライトメロンイエロー(3ea)	なし	なし

表 2

SF2809株の生理的性質

条 件	性 質
生育温度範囲 (至適)	15-37°C (28°C)
ゼラチン液化	- ~ (+)
ミルク凝固	- ~ (+)
ミルクペプトン化	- ~ (+)
スターチ分解	+
硝酸塩還元	+
メラノイド色素産生	-
食塩耐性	≤1%

表 3

SF2809株の炭素源利用性

炭素源	生 育
D-グルコース	+
シュークロース	+
D-キシロース	+
D-フラクトース	+
L-ラムノース	+
ラフィノース	+
L-アラビノース	+-
イノシトール	-
マンニトール	+

+: 利用する、+-: 弱く利用する、 -: 利用しない

Basalmedium: ISP 培地 No. 9

5 (3) 化学分類学的性質

細胞壁には、メソ・ジアミノピメリン酸およびグリシンの存在が確認され、また全菌体の加水分解物中には、

アラビノースとキシロースが検出されたことから、SF2809株はルシェバリエ等の分類による細胞壁化学型IID型と分類された。またペプチドグリカンのアシル型はグリコレート型で、ミコール酸は検出されなかった。主要なメナキノンは、MK-9(H₆)とMK-9(H₈)がほぼ同量で計90%をしめた。主要菌体脂肪酸はiso-C16:0, iso-C15:0, anteiso-C17:0, anteiso-C15:0, iso-C17:0の分岐脂肪酸で約80%を占め、マイナーとしてモノ不飽和分岐脂肪酸と直鎖飽和脂肪酸が各々5~10%含み、10メチル脂肪酸やハイドロキシ脂肪酸を含まない。

これらの形態的性質と化学分類学的性質から、SF2809株はミクロモノスポラ科 (family Micromonosporaceae) に所属することが強く示唆された。

(4) 遺伝学的解析

SF2809株の16SrRNA遺伝子の全塩基配列を解読し(アクセッションナンバー: AB017374)、公開されている細菌のデータと比較検討を行った結果、本菌株はダクチロスポランギウム (Dactylosporangium) 属のクラスターに收容された。また塩基配列内にはミクロモノスポラ科に共通のシグネチュア領域の存在も確認された。

上記のような化学分類学的性質および遺伝学的解析からは、SF2809株はダクチロスポランギウム (Dactylosporangium) 属に属する大きな可能性が示唆された。しかしながらこのダクチロスポランギウム属の特徴である指状

の孢子嚢の形成は各種の培地上で生育したSF2809株を検討したが観察されず、現在の放線菌分類体系ではSF2809株はダクチロスポランギウム属であるとは完全には断定できなかった。しかしSF2809株はミクロモノスポラ科に
5 所属する放線菌であると認定できる。他方、SF2809株は球状の構造体を豊富に形成しており、この球状構造体はダクチロスポランギウム属の菌株がしばしば形成する球状の構造体であるグローブス・ボディーに類似している。またエンサインらの発表によれば、グローブス・ボディー
10 は発芽することが示され、孢子の一種であることを明らかにしている（Ensign, J. C., Ann. Rev. Microbiol., 32巻、185-219頁、1978年）。

これらを合わせて考察すると、SF2809株は孢子嚢の形成能を失ったダクチロスポランギウム（*Dactylosporang*
15 *ium*）属に属する菌株であると暫定的に考えられる。なお、SF2809株がダクチロスポランギウム属の一菌株であると決定できるか研究を続行中である。

SF2809株は、平成10年8月31日付けで受託番号FERM P-16975として日本、茨城県つくば市東1丁目1番3号に在る工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した。しかし、1999年9月
20 16日以降は同所にブダペスト条約の規約下にFERM BP-6872の受託番号で寄託されている。

次に、第2の本発明の方法によって、SF2809-I物質～SF2809-VI物質の少なくとも一つを製造する具体的な方

法を説明する。

(1) SF2809物質生産菌の培養

第2の本発明の方法では、SF2809物質生産菌、好ましくは例えばSF2809株を適当な炭素源および窒素源を含む
5 栄養培地で培養する。使用される培地は天然培地、合成培地のいずれでもよい。炭素源としては、グルコース、フラクトース、シュクロース、糖蜜、でんぷんあるいはでんぷん加水分解物等の炭水化物、並びに酢酸、プロピオン酸等の有機酸もしくはグリセリン等のアルコール類
10 が用いられる。一方、窒素源としては、通常ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチープリカー、オートミール、小麦胚芽、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物等を使用するが、アンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アン
15 モニウム、リン酸アンモニウム等）、尿素、アミノ酸等の無機および有機の窒素化合物も有効である。なおこれらの炭素源及び窒素源はそれぞれ併用することができる。

必要ある場合には、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩
20 化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウムまたはその他の無機塩類を培地に添加してもよい。また培地が発泡する場合には、液体パラフィン、動物油、植物油、鉱物油またはシリコン等を添加することができる。

SF2809物質生産菌の培養は、振盪培養または深部通気攪拌培養等により好氣的条件下で行う。培養温度は、SF2809物質生産菌が目的物質を生産する範囲内で適宜変更しうるが、好ましくは15～37℃がよい。培養時間は通常1
5 ～10日間である。培養終了後、培養物から目的物質であるSF2809物質の少なくとも一つを採取してから精製する。

(2) SF2809物質の採取と精製

微生物培養物からの本発明のSF2809物質の採取に当たっては、先づ該培養物を濾過または遠心分離法によって
10 菌体と培養濾液に分ける。次いで、SF2809物質の性状を利用した通常分離手段、例えば溶剤抽出法、吸着剤を用いた吸脱着法、各種樹脂を用いたクロマトグラフ法、沈殿法等を適宜組み合わせてSF2809物質を分離し、さらに精製することができる。例えば、SF2809株の培養液に
15 アセトンを加えて菌体からSF2809物質を抽出し、濾過する。さらにその濾液からアセトンを留去した後に酢酸エチルで抽出する。その後、酢酸エチル抽出液をシリカゲル、セファデックスLH-20、ODSの各カラムで順次にクロマトグラフィーによる精製をすすめる。最後にHPLCある
20 いはTLCによる分画操作を行なうことによりSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々を単離することができる。

前述したように、第1の本発明によるSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々はキマーゼに対して阻害活性を有する。SF2809物質のキマーゼ阻害活性を次の試験例により

調べた。

試験例 1 本例においては、SF2809物質のキマーゼ阻害活性を下記のように測定した。

(1) 酵素キマーゼの調製

5 用いる組換えプロ型ヒトキマーゼは浦田らの報告 (Urata ら、J. Biol. Chem., 266巻17173頁、1991年) に従って調製した。すなわちヒトキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞 (Tn5) を培養し、得られた培養上清からヘパリンセファ
10 ロース (ファルマシア社製) によりキマーゼを採取して精製した。さらに、村上らの報告 (Murakami ら J. Biol. Chem., 270巻2218頁、1991年) に従いキマーゼ精製品を活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトキマーゼを得た。

15 (2) キマーゼ阻害活性の測定

前項の方法で得られた1~5 ngの活性型ヒトキマーゼを含む50 μ lのバッファーA(0.5~3.0 M NaCl, 50 mM トリス塩酸 pH 8.0)に、被検物質としてのSF2809物質を含むジメチルスルフォキシド (DMSO) 溶液 2 μ lを加え
20 た。その後、基質として0.5 mMスクシニル-アラニル-ヒスチジル-プロリル-フェニルアラニル-パラニトロアニリド (バクケム社製) を含む 50 μ lのバッファーAを加えて室温にて5分間反応させた。反応液の405 nmの吸光度の経時変化を測定し、キマーゼ阻害活性を調べた。

(3) 結果

本発明によるSF2809-I物質～SF2809-VI物質のいずれもヒトキマーゼ活性の50%阻害濃度(IC₅₀)が $7.3 \times 10^{-6} \text{M}$ ～ $1.4 \times 10^{-8} \text{M}$ の範囲であり、強いキマーゼ阻害活性が認められた。

具体的には、前記のヒトキマーゼの酵素活性を50%阻害するのに要するSF2809-I物質、-II物質、-III物質、-IV物質、-V物質および-VI物質のIC₅₀値は、それぞれに、 $7.3 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 $4.1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $2.1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 $8.1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $4.3 \times 10^{-8} \text{M}$ および $1.4 \times 10^{-8} \text{M}$ であることが認められた。

以上の試験例から明らかなように、SF2809-I、SF2809-II、SF2809-III、SF2809-IV、SF2809-VおよびSF2809-VI物質はいずれもキマーゼ阻害活性を示す。従って、これらSF2809-I物質～SF2809-VI物質の各物質はキマーゼ阻害活性を利用して、たとえば心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、アレルギー、各種の炎症、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息、気管支炎の治療もしくは予防に有用である。本発明によるSF2809各物質は慣用される製薬学的に許容できる固体または液体状の担体と混和されて医薬組成物に調合できる。

従って、第3の本発明においては、前記のSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質、あるいはその製薬学

的に許容される塩を、製薬学上許容し得る担体とともに含んでなる医薬組成物が提供される。

第3の本発明組成物はキマーゼ阻害活性を有し、ヒトを含む動物に医薬として投与することができる。具体的

5 には第3の本発明組成物は心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、アレルギー、各種の炎症、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息、気管支炎等の治療もしくは予防に効果がある。

10 第3の本発明による医薬組成物において、配合される担体は製薬学技術で慣用される固体または液体状の担体であることができる。固体状担体は例えば、デンプン、乳糖、結晶セルロース、炭酸カルシウムであることができ、また液体状担体は例えば生理食塩水、含水エタノール

15 ルまたはエタノールであることができる。本組成物における有効成分としてのSF2809物質の含量は、疾病を治療するのに十分な量であれば特に限定されないが、例えば組成物全体の重量に基づいて0.01%以上100%未満、好ましくは0.1%以上80%以下の範囲であることができる。

20 第3の本発明による医薬組成物は、これを投与する場合、種々の使用担体、投与形態あるいは使用形態に合わせて、常法に従い製剤化される。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、舌下剤

等が挙げられる。また非経口投与のための製剤としては、注射剤、経皮吸収剤、吸入剤、坐剤等が挙げられる。製剤化に際しては、界面活性剤、賦形剤、安定化剤、湿潤剤、崩壊剤、溶解補助剤、等張剤、緩衝剤、着色料、着色料等の医薬用添加剤を適宜使用する。

医薬としてのSF2809-I物質～SF2809-VI物質の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路により異なるが、ヒトに経口投与する場合には成人一人当たり一日に0.01～1000mg/kgの範囲であり、また静脈投与の場合には同じく0.001～100 mg/kgの範囲内で投与する。

さらに、第4の本発明においては、前記の式(I)のSF2809-I物質、式(II)のSF2809-II物質、式(III)のSF2809-III物質、式(IV)のSF2809-IV物質、式(V)のSF2809-V物質または式(VI)のSF2809-VI物質、あるいはその製薬学的に許容される塩よりなるキマーゼ阻害剤が提供される。第4の本発明によるキマーゼ阻害剤では、SF2809-I物質～SF2809-VI物質の各々、あるいはその塩がそのまま単独に使用でき、例えば酵素に対する試薬として利用できる。

さらにまた、第5の本発明においては、有用で新規な微生物として、前記された菌学的性質を有してダクチロスポランギウム属に属する微生物であって、前記の式(I)のSF2809-I物質、式(II)のSF2809-II物質、式(III)のSF2809-III物質、式(IV)のSF2809-IV物質、式(V)のSF2809-V物質および式(VI)のSF2809-VI物質を生産する特性を

有し、また工業技術院生命工学工業技術研究所におけるFERM BP-6872の受託番号を有するSF2809株が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれに限定
5 されるものではなく、ここに示さなかった変法あるいは
修飾手段の全てを包括する。

実施例 1 SF2809物質の生産

(1) SF2809物質生産菌の培養

グルコース1.0%、可溶性澱粉2.0%、酵母エキス0.3%、
10 ポリペプトン0.5%、小麦胚芽0.6%、ソイビーンミール0.
2%および炭酸カルシウム0.2%を含み、6N NaOHでpH 7.
0に調整した前培養培地を100 ml容エレンマイヤーフラ
スコ3本に20 mlずつ分注し、120℃で20分間滅菌した。こ
れに寒天平板で培養したSF2809株 (FERM BP-6872として
15 寄託)を一白金耳ずつ植菌し、28℃で4日間振盪培養した。
次いで別量の前培養培地を2 L容エレンマイヤーフラ
スコ3本に200 mlずつ分注して120℃で20分間滅菌処理し、
これに前述の振とう培養で得た培養液の全量を移植後2
8℃で2日間振盪培養して種培養液として用いた。

20 一方、グルコース2.0%、可溶性澱粉1.0%、ソイビー
ンミール1.5%、ポリペプトン0.1%、小麦胚芽0.8%、ス
タミノール0.1%、塩化ナトリウム0.1%および炭酸カル
シウム0.2%を含み、6N NaOHでpH 8.0に調整した生産用
培地30 Lを、50 L容のジャーファーメンター4基に注入し、

120℃で20分間滅菌した。その後、先に得た種培養液の全量を無菌的に接種し、28℃で5日間培養した。攪拌は、250 rpm、通気量は17.5 L/minで行った。

(2) SF2809物質の採取と精製

5 こうして得られた培養物120 Lを遠心ろ過で菌体と上清に分離した。上清に酢酸エチル100 Lを加えて攪拌抽出した。また菌体に50%アセトン50 Lを加えて抽出し、そのろ液から減圧下でアセトンを留去した後、30 Lの酢酸エチルで抽出した。こうして得られた酢酸エチル層を合
10 わせて減圧下濃縮し、粗抽出物56 gを得た。粗抽出物は2 Lのヘキサンで洗浄後、メタノール500 mlに溶解し、150 gのシリカゲル（ワコーゲルC300、和光純薬）を加えて減圧下乾固した。

 こうしてシリカゲルに吸着させた粗抽出物をガラスフ
15 ィルター上のシリカゲル300 gに重層し、クロロホルム3 Lで洗浄後、3%メタノール/クロロホルム4 Lで溶出した。溶出液を減圧下濃縮乾固して20 gの乾固物を得た。これを少量のメタノールに溶解後、その溶液をメタノールで充填したセファデックスLH-20（2000 ml、ファルマシア
20 社）カラムに3回に分けて供与し、それぞれメタノールで溶出して活性分画を集め乾固した（1.9 g）。

 得られた乾固残渣を少量のメタノールに溶解し、2倍容量の水を加えた後、得られた溶液を、30%アセトニトリル/水で充填したコスモシール（300 ml、ナカライテスク）

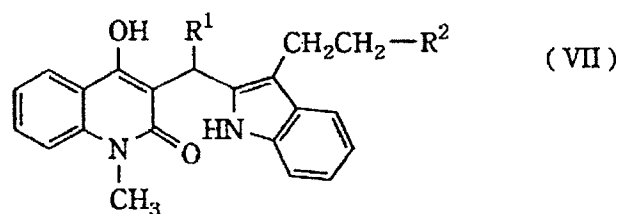
カラムに重層した。初めは30%アセトニトリル、続いて70%アセトニトリルで溶出し、活性分画を集めて乾固した(107 mg)。得られた活性分画は少量のメタノールに溶解後、その溶液を、3回に分けてHPLC(カラム:イナート
5 シルODS-2、内径2 cm×25 cm、ジーエルサイエンス社)に注入し、40%~65%アセトニトリル/水のグラジエントをかけて溶出した。活性分画として6分画が得られた。これら6分画を、それぞれに乾固した。こうしてHPLCの溶出順にSF2809-I物質(2.3 mg)、SF2809-II物質
10 (1.3 mg)、SF2809-III物質(2.3 mg)、SF2809-IV物質(2.7 mg)、SF2809-V物質(1.1 mg)およびSF2809-VI物質(1.0 mg)を得た。

産業上の利用可能性

以上、説明したとおり、本発明においては、キマーゼ
15 阻害活性を有するSF2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-IV物質、SF2809-V物質およびSF2809-VI物質、あるいはそれらの製薬上許容される塩が得られた。また、SF2809-I~-VI物質の製造方法が提供される。
本発明によるSF2809-I~-VI物質は、キマーゼが関与する
20 各種の病気の治療または予防に有効であると期待される。

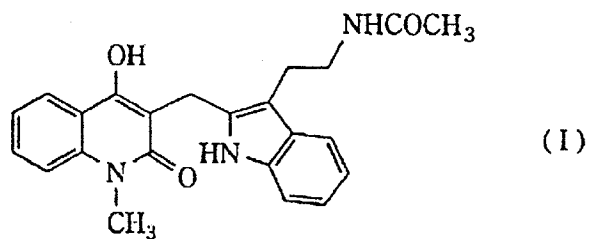
請求の範囲

1. 次の一般式(VII)



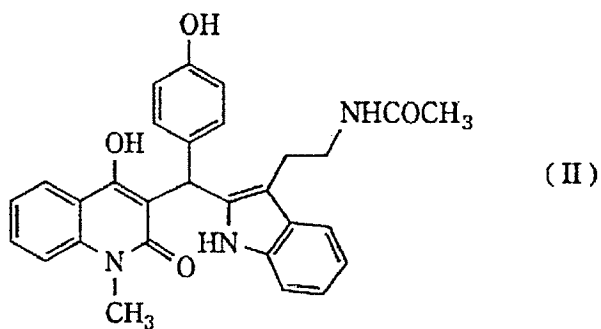
〔式中、 R^1 は水素原子、フェニル基またはp-ヒドロキシ
5 シフェニル基であり、 R^2 はアセチルアミノ基-NHCOCH₃ま
たはヒドロキシル基であり、そしてSF2809-I物質では R^1
は水素原子で且つ R^2 はアセチルアミノ基であり、SF2809
-II物質では R^1 はp-ヒドロキシフェニル基で且つ R^2 はア
セチルアミノ基であり、SF2809-III物質では R^1 は水素原
10 子で且つ R^2 はヒドロキシル基であり、SF2809-IV物質では
 R^1 はp-ヒドロキシフェニル基で且つ R^2 はヒドロキシル基
であり、SF2809-V物質では R^1 はフェニル基で且つ R^2 はア
セチルアミノ基であり、またSF2809-VI物質では R^1 はフェ
ニル基で且つ R^2 はヒドロキシル基である〕で表されるSF
15 2809-I物質、SF2809-II物質、SF2809-III物質、SF2809-
IV物質、SF2809-V物質またはSF2809-VI物質である化合物、
あるいはその製薬学的に許容される塩。

2. 次式(I)



で表わされる SF2809-I 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

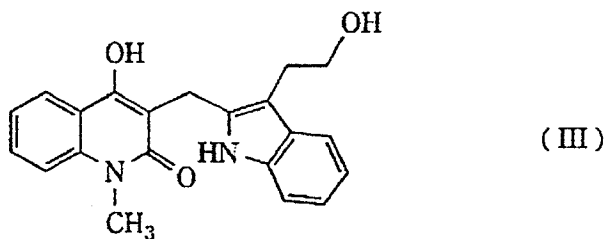
3. 次式 (II)



5

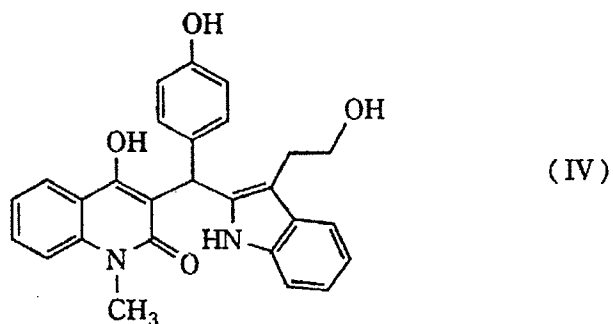
で表わされる SF2809-II 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

4. 次式 (III)



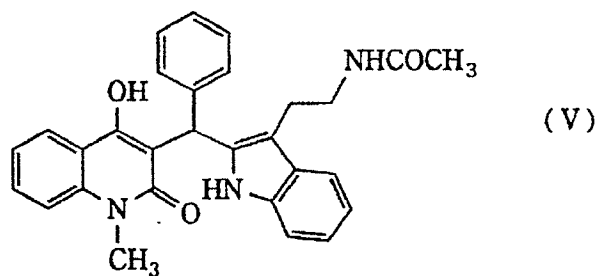
で表わされる SF2809-III 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

5. 次式 (IV)



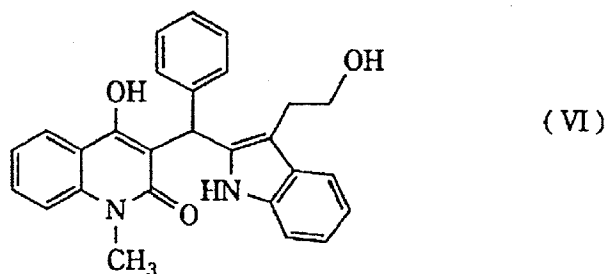
5 で表わされる SF2809-IV 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

6. 次式 (V)



10 で表わされる SF2809-V 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

7. 次式 (VI)



で表わされる SF2809-VI 物質である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

8. ダクチロスポランギウム属に属して且つ請求の範囲 2 に記載の式 (I) の SF2809-I 物質、請求の範囲 3 に記載の式 (II) の SF2809-II 物質、請求の範囲 4 に記載の式 (III) の SF2809-III 物質、請求の範囲 5 に記載の式 (IV) の SF2809-IV 物質、請求の範囲 6 に記載の式 (V) の SF2809-V 物質および請求の範囲 7 に記載の式 (VI) の SF2809-VI 物質のうちの少なくとも一つを生産する菌を培養し、その培養物から SF2809-I 物質、SF2809-II 物質、SF2809-III 物質、SF2809-IV 物質、SF2809-V 物質および SF2809-VI 物質の少なくとも一つを採取することを特徴とする、SF2809-I 物質、SF2809-II 物質、SF2809-III 物質、SF2809-IV 物質、SF2809-V 物質および (または) SF2809-VI 物質の製造法。

9. 使用される SF2809-I ~ VI 物質の少なくとも一つを生産する生産菌が工業技術院生命工学工業技術研究所に FERM BP-6872 の受託番号で寄託されてある SF2809 株である

請求の範囲 8 に記載の方法。

10. 請求の範囲 2 ～ 7 にそれぞれ記載の式 (I) の SF2809-I 物質、式 (II) の SF2809-II 物質、式 (III) の SF2809-III 物質、式 (IV) の SF2809-IV 物質、式 (V) の SF2809-V 物質または式 (VI) の SF2809-VI 物質、あるいはその製薬学的に許容される塩を、製薬学上許容し得る担体とともに含んでなる医薬組成物。

11. 心筋梗塞、心肥大、心不全、心筋症、動脈硬化、高血圧、血管内膜肥厚、末梢循環器障害、腎不全、炎症、アレルギー、アトピー性皮膚炎、リウマチ、喘息または気管支炎の治療もしくは予防に用いられる請求の範囲 10 に記載の医薬組成物。

12. 請求の範囲 2 ～ 7 にそれぞれ記載の式 (I) の SF2809-I 物質、式 (II) の SF2809-II 物質、式 (III) の SF2809-III 物質、式 (IV) の SF2809-IV 物質、式 (V) の SF2809-V 物質または式 (VI) の SF2809-VI 物質、あるいはその製薬学的に許容される塩よりなるキマーゼ阻害剤。

13. 前記される菌学的性質を有してダクチロスポランギウム属に属する微生物であって、請求の範囲 2 ～ 7 にそれぞれ記載の式 (I) の SF2809-I 物質、式 (II) の SF2809-II 物質、式 (III) の SF2809-III 物質、式 (IV) の SF2809-IV 物質、式 (V) の SF2809-V 物質および式 (VI) の SF2809-VI 物質を生産する特性を有し、また工業技術院生命工学工業技術研究所における FERM BP-6872 の受託番号を有する

WO 00/32587

PCT/JP99/06738

39

SF-2809株。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-101666 (Shionogi & Co., Ltd.), 21 April, 1998 (21.04.98) (Family: none)	1-13
A	WO, 96/04248, A1 (SUNTORY LIMITED), 15 February, 1996 (15.02.96) & AU, 9530860, A & EP, 721944, A1 & US, 5691335, A	1-13
A	JP, 8-208654 (Wakamoto Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 August, 1998 (13.08.98) & EP, 713876, A1 & CA, 2163399, A	1-13
T	FUKAMI, H. et al., "Chymase: its pathophysiological roles and inhibitors." Curr. Pharm. Des. (1998.Dec) Vol.4, No.6, p.439-453	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January, 2000 (20.01.00)		Date of mailing of the international search report 01 February, 2000 (01.02.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/06738

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07D 401/06, C12P 17/16, A61K 31/4709, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 11/06, A61P 13/12, A61P 17/00, A61P 27/14, A61P 29/00, A61P 43/00, C12N 9/99		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-101666 (塩野義製薬株式会社) 21. 4月. 1998 (21. 04. 98) (ファミリーなし)	1-13
A	WO, 96/04248, A1 (SUNTORY LIMITED) 15. 2月. 1996 (15. 02. 96) & AU, 9530860, A & EP, 721944, A1 & US, 5691335, A	1-13
A	JP, 8-208654 (わかもと製薬株式会社) 13. 8月. 1998 (13. 08. 98) & EP, 713876, A1 & CA, 2163399, A	1-13
T	FUKAMI, H. et al. "Chymase: its pathophysiological roles and in hibitors.", Curr. Pharm. Des. (1998. Dec) Vol. 4, No. 6, p. 439-453	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	20. 01. 00	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先	日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高堀 栄二 電話番号 03-3581-1101 内線 3488
		4N 2937

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	1	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 3,791,926		02-12-1974	ICHIRO CHIBATA et al.
		US 4,191,152		03-04-1980	HERBERT DEUTSCHMANN
		US 4,312,308		01-26-1982	GORDON C. SLATTERY
		US 5,021,443		06-04-1991	BRU-MAGNIEZ et al.
		US 5,124,336		06-23-1992	BRU-MAGNIEZ et al.
		US 5,128,327		07-7-1992	CHAKRAVARTY et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		AT	389 107	B	10-25-1989	FISONS PLC (GB)	Abstract
		AU	46519/99	B2	02-07-2000	TEIJIN LIMITED	Corresponds to WO 00/03997
		CA	2 336 909	A1	01-27-2000	TEIJIN LIMITED	
		FR	2 430 950		02-08-1980	DELALANDE S.A.	Abstract
		HU	213 266	B	12-30-1991	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.	
		EP	0 251 536	A1	01-07-1988	FISONS PLC (GB)	
		EP	0 292 051	A2	11-23-1988	SHIONOGI & CO., LTD.	
		EP	0 323 841	A2	07-12-1989	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
		EP	0 324 377	A2	07-19-1989	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
		EP	0 398 600	A2	11-22-1990	MINNESOTA MINING and MANUFACTURING COMPANY	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	1	HIDENORI URATA, "A II Sansei Kei to sono Yokuseiho, Ketsuatsu", 2002, 9(8), pages 763 to 768	
	2	KAZUKI IZUMI et al., "ACE Sogaikyaku ni yoru Insulin Teikosei Kaizen no Mechanism", Endocrinology & diabetology 2001, 12(4), pages 391 to 397	
	3	NAOHISA ODA et al., "Shizen Hassho Tonyobyō Rat (OLETF Rat) no Totaisha Shogai ni Taisuru ACE Sogaizai no Koka", Nichi Naibunpitsu Kaishi, 1997, 73(3), pages 487 to 493	
	4	A. VOORS et al., "Dual Pathway for Angiotensin II Formation in Human Internal Mammary Arteries," British Journal of Pharmacology, Vol. 125, pages 1028-1032 (1998)	
	5	ARLENE WOLNY et al., "Functional and Biochemical Analysis of Angiotensin II-Forming Pathways in the Human Heart ", Circulation Research, Vol. 80, No. 2, February 1997, pages 219-226	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³ Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶ Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE</u> <u>STATEMENT BY APPLICANT</u> <i>(use as many sheets as necessary)</i>				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
Examiner Name	Not yet assigned	Attorney Docket Number	Q108327		
Sheet	2	of	11		

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 5,191,086		03-02-1993	POSS
		US 5,374,615		12-20-1994	POSS
		US 5,444,068		08-22-1995	HEITSCH et al.
		US 5,449,682		09-12-1995	GREENLEE et al.
		US 5,468,764		11-21-1995	HEITSCH et al.
		US 5,635,525		06-03-1997	HEITSCH et al.
		US 5,691,335		11-25-1997	FUKAMI et al.
		US 5,814,631		09-29-1998	FUKAMI et al.
		US 5,948,785		09-07-1999	AKAHOSHI et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		EP	0 400 974	A2	12-05-1990	MERCK & CO., INC.	
		EP	0 442 820	A1	08-21-1991	LABORATOIRES UPSA	Abstract
		EP	0 459 136	A1	12-04-1991	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.	
		EP	0 501 269	A1	09-02-1992	E.R. SQUIBB & SONS, INC.	
		EP	0 533 058	A1	03-24-1993	HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT	Abstract
		EP	0 577 023	A2	01-05-1994	HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT	Abstract
		EP	0 713 876	A1	05-29-1996	WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
		EP	0 720 982	A1	07-10-1996	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.	
		EP	0 721 944	A1	07-17-1996	SUNTORY LIMITED	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	6	A. HUSAIN, "The Chymase-Angiotensin System in Humans," Journal of Hypertension, Vol. 11, pages 1155-1159 (1993)	
	7	K. V. ANAN'EVA et al. "Cyclic Thioamides in Nucleophilic Addition Reactions II," 6001 Chemical Abstracts, Vol. 80, No. 9, Abstract No. 47905r, pg. 356; XP-002210547 (1974)	
	8	BERTRAM PITT et al., "Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II", The Lancet, Vol. 355, May 6, 2000, pages 1582-1587	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614
MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
Examiner Name	Not yet Assigned	Attorney Docket Number	Q108327		
Sheet	3	of	11		

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 6,080,738		06-27-2000	AKAHOSHI et al.
		US 6,500,835	B2	12-31-2002	FUKAMI et al.
		US 2003/0083315	A1	05-01-2003	TSUCHIYA et al.
		US 2004/0010004	A1	01-15-2004	TSUCHIYA et al.
		US 2006/0040976	A1	02-23-2006	MATSUMOTO et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		EP	0 795 548	A1	09-17-1997	SUNTORY LIMITED	
		EP	0 826 671	A1	03-04-1998	THE GREEN CROSS CORPORATION	
		EP	0 849 259	A1	06-24-1998	FUJI PHOTO FILM CO., LTD.	
		EP	0 930 076	A1	07-21-1999	SANKYO COMPANY LIMITED	
		EP	1 097 926	A1	05-09-2001	TEIJIN LIMITED	
		EP	1 099 690	A1	05-16-2001	SHIONOGI & CO., LTD.	
		EP	1 249 450	A1	10-16-2002	TEIJIN LIMITED	
		EP	1 142 586	A1	10-10-2001	SUNTORY LIMITED	
		JP	62-212386	A	09-18-1987	SUNTORY LIMITED	Abstract
		JP	1-265089	A	10-23-1989	ZERIA PHARM CO., LTD.	Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	9	B. DAHLÖF, "Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A Randomized Trial Against Atenolol," The Lancet, Vol. 359, pages 995-1003 (3-23-02)	
	10	DAVID FAXON et al., "Effect of High Dose Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Restenosis: Final Results of the MARCATOR Study, a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Cilzapril," JACC Vol. 25, No. 2, February 1995, pages 362-369	
	11	DENAN JIN et al., "Possible Roles of Cardiac Chymase After Myocardial Infarction in Hamster Hearts", Japan. Journal of Pharmacology, vol. 86, 203 - 214 (2001)	
	12	D. JIN, "Beneficial Effects of Cardiac Chymase Inhibition During the Acute Phase of Myocardial Infarction," Life Sciences, Vol. 71, pages 437-446 (2002)	
	13	European Search Report (dated May 13, 2004)	
	14	F. AKAHOSHI et al., "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacokinetic Profiles of Nonpeptidic α -Keto Heterocycles as Novel Inhibitors of Human Chymase," J. Med. Chem., Vol. 44, Vol. 44, pages 1286-1296 (March 2001)	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT</u> <i>(use as many sheets as necessary)</i>				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	4	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 6,271,238	B1	08-07-2001	SUZUKI et al
		US 2004/0102384	A1	05-27-2004	DEGUCHI et al
		US 2005/0267148	A1	12-01-2005	TSUCHIYA et al
		US 2007/00324666	A1	02-08-2007	URATA et al
		US 2007/0275995	A1	11-29-2007	MATSUMOTO et al
		US 7,176,320	B2	02-13-2007	TSUCHIYA et al
		US 7,268,145	B2	09-11-2007	MATSUMOTO et al

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		JP	03-014566	A	01-23-1991	SANKYO CO., LTD.	Abstract
		JP	5-112559	A	05-07-1993	MORISHITA PHARMA	Abstract
		JP	5-155858	A	06-22-1993	LABORATOIRES UPSA	Abstract
		JP	8-20584	A	01-23-1996	TAKEDA CHEM. IND., LTD.	Abstract
		JP	11-508894	A	08-03-1999	MERCK & CO., INC.	Abstract
		JP	8-208654	A	08-13-1996	WAKAMOTO PHARMACEUT CO., LTD.	Abstract
		JP	09-31061	A	02-04-1997	SUNTORY LTD.	Abstract
		JP	10-087493	A	04-07-1998		Abstract
		JP	10-251239	A	09-22-1998		Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	15	T.R. GOLUB et al., "Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring," Science, Vol. 286, pages 531-537 (10-15-99)	
	16	H. FUKAMI et al., "Chymase: Its Pathophysiological Roles and Inhibitors," Current Pharmaceutical Design, Vol. 4, No. 6, pages 439-453, Bentham Science Publishers, Netherlands (1998)	
	17	H. MITSUHASHI et al., "Administration of Truncated Secretory Leupoprotease Inhibitor Ameliorates Bleomycin-induced pulmonary Fibrosis in Hamsters," Am J Respir Crit Care Med, Vol. 153, pages 369-374 (1996)	
	18	HIDEKI OKUNISHI et al., "Evidence for a Putatively New Angiotensin II-generating Enzyme in the Vascular Wall," Journal of Hypertension, vol. 2, pages 277-284, 1984	
	19	HIDEKI OKUNISHI et al., "Marked Species-Difference in the Vascular Angiotensin II-Forming Pathways: Human versus Rodents", Japan J. Pharmacol. 62, pages 207-210 (1993)	
	20	HIDENORI URATA et al., "Angiotensin II-Forming Pathways in Normal and Failing Human Hearts", Circulation Research, 1990, vol. 66, pages 883-890	

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Complete if Known	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
				Attorney Docket Number	Q108327
Sheet	5	of	11		

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US 5,128,339		07-07-1992	DUNLAP et al
		US 5,128,359		07-07-1992	BRU-MAGNIEZ et al
		US 6,884,896	B2	04-26-2005	SAITOH et al
		US 6,774,245	B2	08-10-2004	SAITOH et al
		US			
		US			
		US			
		US			
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		JP	10-81632	A	03-31-1998	SANKYO CO.	Abstract
		JP	11-001479	A	01-06-1999		Abstract
		JP	11-049739	A	02-23-1999		Abstract
		JP	11-125136	A	05-11-1999	FORD GLOBAL TECHNOLOGIES	Abstract
		JP	2000-95770	A	04-04-2000	TOA EIYO LTD	Abstract
		JP	2001-97957	A	04-10-2001		Abstract
		JP	2001-114669	A	04-24-2001		Abstract
		JP	2002-39038	A	02-06-2002		Abstract
		JP	2002-138054	A	05-14-2002		Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	21	HIDENORI URATA et al., "Cloning of the Gene and cDNA for Human Heart Chymase", Journal of Biological Chemistry, Vol. 226, No. 26, Issue of September 15, pages 17173-17179, 1991	
	22	H. URATA et al., "Cardiac Angiotensin II Formation: The angiotensin - I Converting Enzyme and Human Chymase," European Heart Journal, The European Society of Cardiology, Vol. 14, Supplement I, pages 177-182 (1993)	
	23	JAY COHN et al., "A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure", N Engl J Med, Vol. 345, No. 23, December 6, 2001, 1667-1675	
	24	NICOLAI, ERIC et al., "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Benzimidazole and Imidazo [4,5-b] pyridine Acid Derivatives as Thromboxane A2 Receptor Antagonists" J. Med. Chem., 1993 vol. 36, page 1175-1187 XP002926392	
	25	E. KAKIZOE et al., "The 72 nd Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society," The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 79, Suppl. I, page 60P (1999)	

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ Applicant's unique citation designation number (optional). ² See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³ Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶ Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Substitute for Form 1449 A & B/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet	6	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		JP	63-198779	A	08-17-1998		Abstract
		WO	96/02032	A1	01-25-1996	PHILIPS ELECTRONICS N.V.	
		WO	96/04248	A1	02-15-1996	SUNTORY LIMITED	Abstract
		WO	96/33974	A1	10-31-1996	THE GREEN CROSS CORPORATION	Abstract
		WO	97/11941	A1	04-03-1997	SUNTORY LIMITED	Abstract
		WO	98/08818	A1	03-05-1998	GENETICS INSTITUTE, INC.	
		WO	98/09949	A1	03-12-1998	NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA	Abstract
		WO	98/18794	A1	05-07-1998	THE GREEN CROSS CORPORATION	Abstract
		WO	99/26932	A1	06-03-1999	AXYS PHARMACEUTICALS, INC.	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS				
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶	
	26	M. W. KOFFORD et al., "Cleavage of Type I Procollagen by Human Mast Cell Chymase Initiates Collagen Fibril Formation and Generates a Unique Carboxyl-terminal Propeptide," The Journal of Biological Chemistry, Vol. 272, No. 11, pages 7127-7131 (1997)		
	27	B. LÓPEZ et al., "Biochemical Assessment of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease," Hypertension, Journal of the American Heart Association, Vol. 38, pages 1222-1226 (2001)		
	28	M. MANGIAPANE et al., "Vasoconstrictor Action of Angiotensin I-Convertase and the Synthetic Substrate (Pro ¹¹ , D-Ala ¹²)-Angiotensin I", Vol. 23, No. 6, Part 2, June 1994, pages 857-860		
	29	M. C. PETRIE et al., "Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and Non-ACE Dependent Angiotensin II Generation in Resistance Arteries From Patients With Heath Failure and Coronary Heart Disease," Journal of the American College of Cardiology, Vol. 37, No. 4, pages 1056-1061 (2001)		
	30	M. SCHNEIDER et al., "AT ₂ Judgment Day Which Angiotensin Receptor is the Culprit in Cardiac Hypertrophy?", Circulation, vol. 104, July 17 2001, pages 247-248		
	31	M. NAKAJIMA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Development of a Chymase Inhibitor: Pharmacological Characterization of a Chymase Inhibitor in Inflamed Tissue Remodeling and Fibrosis," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 206-209 (2002)		
	32	M. MIYAZAKI, "Development and Application of Chymase Inhibitors," Preface, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, page 205 (2002)		
	33	M. MURAKAMI et al., "Role of ACE and Chymase in the Kidney," Blood Vessel & Endothelium, Vol. 9, No. 2, pages 53-60 (1999)		yes

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT <i>(use as many sheets as necessary)</i>			<i>Complete if Known</i>		
			Divisional of Appln. No.	10/474,334	
			Confirmation Number	Not yet assigned	
			Filing Date	May 27, 2008	
			First Named Inventor	Hidenori URATA et al	
			Art Unit	Not yet assigned	
			Examiner Name	Not yet assigned	
Sheet	7	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			
		US			
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		WO	99/57103	A1	11-11-1999	NIPPON CHEMIPHAR CO (JP); ZERIA PHARM CO LTD	Abstract
		WO	00/03997	A1	01-27-2000	TEIJIN LIMITED	
		WO	00/05204	A1	02-03-2000	SHIONOGI & CO., LTD.	Abstract
*		WO	00/10605	A2	03-02-2000	SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.	Abstract
		WO	00/51640	A1	09-08-2000	YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.	Abstract
		WO	01/00615	A1	01-04-2001	JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.	
		WO	01/02226	A2	01-11-2001	FEDERAL-MOGUL TECHNOLOGY LIMITED	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	34	NORMAN HOLLENBERG et al., "Pathways for Angiotensin II Generation in Intact Human Tissue, Evidence from Comparative Pharmacological Interruption of the Renin System", <u>Hypertension</u> , 1998, vol. 32, pages 387-392	
	35	N. PADMANABHAN et al., "Angiotensin-Converting Enzyme-Independent Contraction to Angiotensin I in Human Resistance Arteries", <u>Circulation</u> , 1999; vol. 99, pages 2914-2920	
	36	S. NAKAYAMA et al. "Pathophysiological Roles of Human Chymase," <u>Japanese Journal of Clinical Medicine</u> , Vol. 55(8), pages 21:1903 - 26:1908 (1997)	Abstract
	37	DENAN JIN, et al., "The Functional Ratio of Chymase and Angiotensin Converting Enzyme in Angiotensin I-Induced Vascular Contraction in Monkeys, Dogs and Rats", <u>Japan J. Pharmacol</u> 84, 2000, pages 449-454	
	38	N. KAPLAN, "The Deadly Quartet, Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertension," <u>Original Investigations, Arch Intern Med</u> , Vol. 149, pages 1514-1520 (July 1989)	
	39	O. IMURA et al., "Effects of Angiotensin Receptor Antagonist and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Insulin Sensitivity in Fructose-Fed Hypertensive Rats and Essential Hypertensives," <u>American Journal of Hypertension</u> , Vol. 8, No. 4, Part 1, pages 353-357 (1995)	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE</u> <u>STATEMENT BY APPLICANT</u> (use as many sheets as necessary)			Complete if Known		
			Divisional of Appln. No.	10/474,334	
			Confirmation Number	Not yet assigned	
			Filing Date	May 27, 2008	
			First Named Inventor	Hidenori URATA et al	
			Art Unit	Not yet assigned	
			Examiner Name	Not yet assigned	
Sheet	8	of	11	Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		WO	01/15674	A2	03-08-2001	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	
		WO	01/32214	A1	05-10-2001	SUNTORY LIMITED	Abstract
		WO	01/32621	A1	05-10-2001	WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	Abstract
		WO	01/53272	A1	07-26-2001	TEIJIN LIMITED	Abstract
		WO	01/53291	A1	07-26-2001	TEIJIN LIMITED	Abstract
		WO	01/62292	A1	08-30-2001	SUNTORY LIMITED	Abstract
		WO	02/18378	A1	03-07-2002	DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
		WO	02/22595	A1	03-21-2002	TOA EIYO LTD.	Abstract

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	40	P. SERRUYS et al., "Does the New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Cilazapril Prevent Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty?", Circulation, Vol. 86, No. 1, July 1992, pages 100-110	
	41	H. FUKAMI et al., "Chymase: Its Pathophysiological Roles and Inhibitors", Current Pharmaceutical Design, 1998, Vol. 4, No. 6, pages 439-453	
	42	Peakdale Fine Chemicals Product List, catalog published July 7, 2000, CAS Registry No. 392233-94-2	
	43	R. A. DEFRONZO et al., "Insulin Resistance, A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease," Diabetes Care, Vol. 14, No. 3, pages 173-194 (1991)	
	44	V. RICHARD et al., "Functional Evidence for a Role of Vascular Chymase in the Production of Angiotensin II in Isolated Human Arteries," Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 104, pages 750-752 (2001)	
	45	S. K. MAJEED, "Mast Cell Distribution in Rats," Drug Res., Vol. 44 (I), Nr. 3, pages 370-374 (1994)	
	46	J. V. SAARINEN et al., "Interleukin-4-positive Mast Cells are Highly Associated with the Extent of Immediate Allergic Wheal Reaction in the Skin," Allergy, Vol. 56, pages 58-64 (2001)	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE</u> <u>STATEMENT BY APPLICANT</u> (use as many sheets as necessary)				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
Examiner Name	Not yet assigned				
Sheet	9	of	11	Attorney Docket Number	Q108327
U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			
		WO	97 02032		01-23-1997	MERCK & CO., INC.	
		EP	0 253 310	B1	1/20/1988	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
		EP	0 291 969	B1	11/23/1988	E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
		AU	598832	B	1/21/1988	CIBA-GEIGY AG	Corresponds to JP 6-323886
		WO	01 12226	A1	02-22-2001	SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.	Abstract
		JP	6-323886		11-25-1994	MATSUSHITA ELECTRIC IND., CO., LTD.	Abstract
		EP	936216	A1	09-08-1999	NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA	
		EP	940400	A1	09-08-1999	YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.	

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	47	HIDENORI URATA, et al., "Identification of a Highly Specific Chymase as the Major Angiotensin II-forming Enzyme in the Human Heart*", The Journal of Biological Chemistry, Vol. 265, No. 36, Issue of December 25, 1990, pp. 22348-22357	
	48	Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 309281-37-6	
	49	Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 30928142-3	
	50	Screening Collection abstract, catalog published March 28, 2000, CAS Registry No. 312505-00-3	
	51	T. SEKI et al., "2-Benzimidazolethiol Derivatives. I. Synthesis and Analgesic Effects," 6001 Chemical Abstracts, Vol. 59, No. 2, XP002210546 (1963)	
	52	S. TAKAI et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Effect of Chymase Inhibitor on Vascular Proliferation," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 223-227 (2002)	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE</u> <u>STATEMENT BY APPLICANT</u> <i>(use as many sheets as necessary)</i>				Complete if Known	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet 10 of 11				Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	53	N. SHIOTA et al., "Chymase is Activated in the Hamster Heart Following Ventricular Fibrosis During the Chronic Stage of Hypertension," FEBS Letters, Vol. 406, pages 301-304 (1997)	
	54	T. INAGAMI et al., "Dual Effects of Angiotensin II Type 2 Receptor on Cardiovascular Hypertrophy", TCM, vol. 11, no. 8, 2001, pages 324-328	
	55	S. TAKAI et al., "Inhibition of Chymase Reduces Vascular Proliferation in Dog Grafted Veins," FEBS Letters, Vol. 467, pages 141-144 (2000)	
	56	T. IMADA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Therapeutic Potential of a Specific Chymase Inhibitor in Atopic Dermatitis," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 214-217 (2002)	
	57	Z. I. TSOI, et al., Chemical Abstracts, vol. 85, 1976	
	58	K. T. WEBER, "Fibrosis and Hypertensive Heart Disease," Current Opinion in Cardiology, Vol. 15, pages 264-272 (2000)	
	59	C. WEI et al., "Evidence for Angiotensin-Converting Enzyme- and Chymase-Mediated Angiotensin II Formation in the Interstitial Fluid Space of the Dog Heart in Vivo," Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 99, No. 19, pages 2583-2589 (1999)	
	60	Y. IWAMOTO et al., "Multiple Pathways of Angiotensin I Conversion and Their Functional Role in the Canine Penile Corpus Cavernosum," The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 298, No. 1, pages 43-48 (2001)	
	61	Y. SHI et al., "Adventitial Myofibroblasts Contribute to Neointimal Formation in Injured Porcine Coronary Arteries", Circulation, vol. 94, no. 7, October 1, 1996, pages 1655-1664	
	62	YOSHIDA et al., CA 115: 71600, 1991	
	63	Y. SUKENAGA et al., "Development and Application of Chymase Inhibitors, Development of the Chymase Inhibitor as an Anti-Tissue-Remodeling Drug: Myocardial Infarction and Some Other Possibilities," Jpn. J. Pharmacol., Vol. 90, pages 218-222 (2002)	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered
--------------------	--------------------------------	-----------------

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

Receipt date: 05/27/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08 A & B (08-03)

Substitute for Form 1449 A & B/PTO <u>INFORMATION DISCLOSURE</u> <u>STATEMENT BY APPLICANT</u> <i>(use as many sheets as necessary)</i>				<i>Complete if Known</i>	
				Divisional of Appln. No.	10/474,334
				Confirmation Number	Not yet assigned
				Filing Date	May 27, 2008
				First Named Inventor	Hidenori URATA et al
				Art Unit	Not yet assigned
				Examiner Name	Not yet assigned
Sheet 11 of 11				Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENT DOCUMENTS					
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Document Number		Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document
		Number	Kind Code ² (if known)		
		US			
		US			
		US			
		US			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS							
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Foreign Patent Document			Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Document	Translation ⁶
		Country Code ³	Number ⁴	Kind Code ⁵ (if known)			

NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS			
Examiner Initials*	Cite No. ¹	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	Translation ⁶
	64	REMME WJ "Prevention of Worsening Heart Failure: Future Focus", European Heart Journal., 1998 February; 19 Suppl B:B47-B53, [Abstract Only]	
	65	American Heart Association (AHA), "The Causes of Heart Failure", [Online]. October 2007, [Retrieved on 2007-11-18], Retrieved from the Internet: URL: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=324 .	
	66	DIPIRO et al, "Treatment of Chronic Congestive Heart Failure", Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Elsevier, 1989, pages 124-141	
	67	Hungarian Patent Office, Novelty Search Report of Application No. P0103256, 2002	

Examiner Signature	/Leslie A. Royds/ (07/24/2009)	Date Considered	
--------------------	--------------------------------	-----------------	--

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/24/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹Applicant's unique citation designation number (optional). ²See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.uspto.gov, MPEP 901.04 or follow the hyperlink from the title of the document to the intranet. ³Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST. 3). ⁴For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁵Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST. 16 if possible. ⁶Applicant is to indicate here if English language Translation is attached.

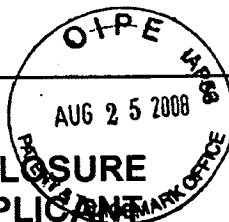
Receipt date: 08/25/2008

12153897 - GAU: 1614

MODIFIED PTO/SB/08a (05-07)
Approved for use through 11/30/2007.

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT

(Not for submission under 37 CFR 1.99)



Application Number	12/153,897
Confirmation Number	9237
Filing Date	May 27, 2008
First Named Inventor	Hidenori URATA
Art Unit	1614
Examiner Name	Royds Not Yet Assigned
Attorney Docket Number	Q108327

U.S. PATENTS

Examiner Initials*	Cite No	Patent Number	Kind Code ¹	Issue Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
		6,410,576	B1	06/25/2005	Nishimura et al.	

U.S. PATENT APPLICATION PUBLICATIONS

Examiner Initials*	Cite No	Publication Number	Kind Code ¹	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No	Foreign Document Number ³	Country Code ²	Kind Code ⁴	Publication Date	Name of Patentee or Applicant of cited Document	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	T ⁵
								Y

NON-PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials*	Cite No	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city, and/or country where published.	T ⁵
		Websters' Third New International Dictionary, 1963, Merriam company, pg. 1798	

EXAMINER SIGNATURE

Examiner Signature	Date Considered
/Leslie A. Royds/ (07/23/2009)	

ALL REFERENCES CONSIDERED EXCEPT WHERE LINED THROUGH. /LAR/ (07/23/2009)

*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through a citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

¹ See Kind Codes of USPTO Patent Documents at www.USPTO.GOV or MPEP 901.04. ² Enter office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). ³ For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. ⁴ Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. ⁵ Applicant is to place a check mark here if English language translation is attached.

Notice of References Cited	Application/Control No. 12/153,897		Applicant(s)/Patent Under Reexamination URATA ET AL.	
	Examiner LESLIE A. ROYDS		Art Unit 1614	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
*	A	US-6,432,978	08-2002	Tani et al.	514/312
	B	US-			
	C	US-			
	D	US-			
	E	US-			
	F	US-			
	G	US-			
	H	US-			
	I	US-			
	J	US-			
	K	US-			
	L	US-			
	M	US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
	N	WO 00/32587 A1	06-2000	WO	Tani et al.	-
	O					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					

NON-PATENT DOCUMENTS

*		Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
	U	Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition). McGraw-Hill. 1996. Pages 746-749.
	V	
	W	
	X	

*A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a).)
Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.